

Pneumokokken, een onderschatte ziekte?

L. Mahieu¹, J. De Dooy¹

Samenvatting

Invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaken een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit zowel bij jongeren als bij ouderen. Pneumonie, bacteriëmie en meningitis zijn de belangrijkste ziektebeelden. De behandeling van deze infecties wordt in belangrijke mate bemoeilijkt door de toenemende antibioticaresistentie. Dit artikel geeft een overzicht van het ziektebeeld, de epidemiologie en de evolutie van de anti-microbiële resistentie in België.

Historiek

Infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* veroorzaken jaarlijks een belangrijke morbiditeit en sterfte in de bevolking, zowel in de westerse wereld als in de ontwikkelingslanden. *Streptococcus pneumoniae* doodt elk jaar meer mensen in de Verenigde Staten (40.000 of meer) dan alle andere vaccineerbare ziekten samen (1). De pneumokok werd door Pasteur in 1881 voor het eerst geïdentificeerd in het speeksel van een patiënt met hondsdolheid. Het verband tussen

de pneumokok en lobaire pneumonie werd voor het eerst beschreven door Friedlander en Talamon in 1883, maar tot de ontdekking van de Gram-kleuring in 1884 werd die verward met andere types van longontsteking.

Microbiologie

Streptococcus pneumoniae is een lancetvormig, Gram-positief, facultatief anaëroob organisme. Het wordt typisch waargenomen in paren (diplococci), maar kan ook alleen voorkomen of in korte kettingen.

Peillaboratoria

Besmettelijke ziekten

Redactie

Koen De Schrijver
Annemie Forier
Ludo Mahieu
Geert Top
Emmanuel Robesyn
Viviane Van Casteren
Pierre Van Damme

Redactiesecretariaat

Riek Idema

Hoofdredactie

Koen De Schrijver

Gezondheidsinspectie Antwerpen
Copernicuslaan 1 bus 5
2018 Antwerpen

TEL.: 03-224 62 04

FAX: 03-224 62 01

e-mail: epidemiologischbulletin@vlaanderen.be

internetadres:

<http://www.wvc.vlaanderen.be/epibul>

Verantwoordelijke uitgever

Dirk Dewolf

¹ Departement Kindergeneeskunde, U.A., Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België.
E-mail: ludo.mahieu@uza.be; tel.: 03-821 58 09

Sommige pneumokokken zijn ingekapseld, waarbij hun oppervlakte bestaat uit complex samengestelde polysacchariden. De ingekapselde organismen zijn pathogeen voor mens en dier, terwijl organismen zonder kapselpolysacchariden dit niet zijn. Kapselpolysacchariden vormen de primaire basis voor pathogeniciteit van het organisme. Zij zijn het antigeen en vormen de basis om pneumokokken in serotypes te classificeren. Negentig serotypes zijn al geïdentificeerd, gebaseerd op hun reactie met typespecifieke antisera.

Typespecifieke antilichamen tegenover het kapselpolysaccharide zijn beschermend tegen invasieve infecties. Interacties tussen deze antilichamen en complementfactoren zorgen voor opsonisatie van de pneumokokken, wat fagocytose en opruiming van het organisme vergemakkelijkt. Antilichamen tegen sommige van deze kapselpolysacchariden kunnen een kruisreactie vertonen met verwante serotypes, net als andere bacteriën. Dat kan leiden tot bescherming tegen een bredere groep van pneumokokken dan de types die in het vaccin aanwezig zijn.

De meeste serotypes van *S. pneumoniae* veroorzaken een ernstig ziektebeeld, maar slechts een paar serotypes zijn verantwoordelijk voor het overgrote deel van de pneumokokkeninfecties. Men schat dat de tien meest voorkomende serotypes op wereldniveau ongeveer 62% vertegenwoordigen van alle invasieve infecties door de pneumokok. De prevalentie en de rangschikking van de verantwoordelijke serotypes verschillen per leeftijdsgroep en geografische regio. In België nemen bij kinderen jonger dan vijf jaar de zeven meest voorkomende geïsoleerde serotypes ongeveer 80% van de infecties in het bloed en cerebrospinaal vocht voor hun rekening.

Pneumokokken komen talrijk voor in de luchtwegen en kunnen bij 5 tot 70% van gezonde volwassenen geïsoleerd worden uit de nasofarynx. Het voorkomen van asymptomatisch dragerschap varieert met leeftijd, milieu en de aanwezigheid van bovensteluchtweginfecties. Slechts 5 tot 10% van de volwassenen zonder kinderen zijn drager. In scholen en weeshuizen kunnen 27 tot 58% van

de studenten en inwoners dragers zijn. In kazernes kunnen wel 50 tot 60% van de soldaten drager zijn. De duur van het dragerschap varieert en is over het algemeen langer bij kinderen dan bij volwassenen. Bovendien is de verhouding van dragerschap tot de ontwikkeling van natuurlijke immuniteit nog onduidelijk (2).

Klinisch spectrum

De belangrijkste klinische syndromen van invasieve pneumokokkeninfectie zijn longontsteking, bacteriëmie en meningitis. Het immunologisch mechanisme waardoor de ziekte kan ontstaan bij een drager, is nog niet volledig duidelijk. De ziekte komt het meest voor wanneer dat de patiënt er meer vatbaar voor is, zoals bij onderliggende chronische longaandoeningen (2, 3).

Pneumonie

Pneumonie is de meest voorkomende klinische presentatie van invasieve pneumokokkeninfectie bij volwassenen. De incubatieperiode is kort, ongeveer één tot drie dagen. De symptomen worden over het algemeen gekenmerkt door een abrupt begin van koorts met rillingen. Typisch is er slechts één enkele episode van rillingen. Andere vaak voorkomende symptomen zijn pijn in de borst (pleurodynie), productieve hoest (mucopurulent), bruin sputum, dyspnoe, tachypnea, hypoxemie, hartkloppingen, malaise en zwakte. Misselijkheid, braken en hoofdpijn komen minder vaak voor.

Pneumokokken zijn verantwoordelijk voor 36% van "community-acquired pneumonias" (CAP) en voor 50% van de nosocomiale longontstekingen. Het is de meest frequent voorkomende bacteriële complicatie van griep en mazelen. Sterfte ziet men in 0% tot 5-7% van de gevallen maar kan hoger oplopen bij bejaarde personen. Complicaties van een pneumokokkenpneumonie zijn empyeem, pericarditis en endo-bronchiale obstructie met atelectase en longabcesvorming.

Bacteriëmie

Jaarlijks worden in de V.S. ongeveer

16.000 tot 55.000 gevallen van pneumokokkenbacteriëmie geregistreerd. Bacteriëmie komt voor bij 25 tot 30% van de patiënten met pneumokokkenpneumonie. De globale mortaliteit van een bacteriëmie is ongeveer 20%, maar kan oplopen tot 60% bij bejaarde patiënten. Patiënten met een functionele of anatomische asplenie kunnen een fulminante pneumokokkeninfectie ontwikkelen.

Meningitis

Pneumokokken zijn voor 13 tot 19% verantwoordelijk voor alle gevallen van bacteriële meningitis in de Verenigde Staten. Elk jaar komen er 3000 tot 6000 gevallen van pneumokokkenmeningitis voor.

Ongeveer een vierde van de patiënten met pneumokokkenmeningitis heeft ook een longontsteking. Klinische symptomen, kenmerken van het cerebrospinaal vocht en neurologische complicaties zijn vergelijkbaar met andere vormen van purulente bacteriële meningitis. Het ziektebeeld kan gepaard gaan met volgende symptomen: hoofdpijn, lethargie, braken, prikkelbaarheid, koorts, nekstijfheid, tekens van geprikkelde craniale zenuwen, stuipen en coma. De letaliteit van pneumokokkenmeningitis bedraagt ongeveer 30%, maar kan oplopen tot 80% bij bejaarde personen. Neurologische sequellen komen vaak voor bij de overlevenden.

Pneumokokkeninfecties bij kinderen

Bacteriëmie zonder focus

Bacteriëmie zonder focus is het meest voorkomend klinisch beeld bij kinderen jonger dan twee jaar en is verantwoordelijk voor ongeveer 70% van alle invasieve pneumokokkeninfecties.

Pneumonie

Longontsteking vertegenwoordigt 12 tot 16% van de invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan twee jaar. De incidentie ligt waarschijnlijk veel hoger omdat de gevoeligheid van bloedculturen laag is (10%) en omdat een sputumcultuur op kinderleeftijd niet mogelijk is.

Pneumokokkenmeningitis komt het meest voor bij kinderen jonger dan een jaar, met ongeveer twintig gevallen per 100.000 kinderen (figuur 1). Door de sterke daling van invasieve *Haemophilus influenzae*-ziekte en de afname van meningokokkeninfecties ten gevolge van vaccinatie, is *S. pneumoniae* de tweede belangrijkste oorzaak geworden van bacteriële meningitis bij kinderen jonger dan vijf jaar. Bovendien is er een toename van het aantal gevallen van pneumokokkenmeningitis waar te nemen in België.

Oorontsteking

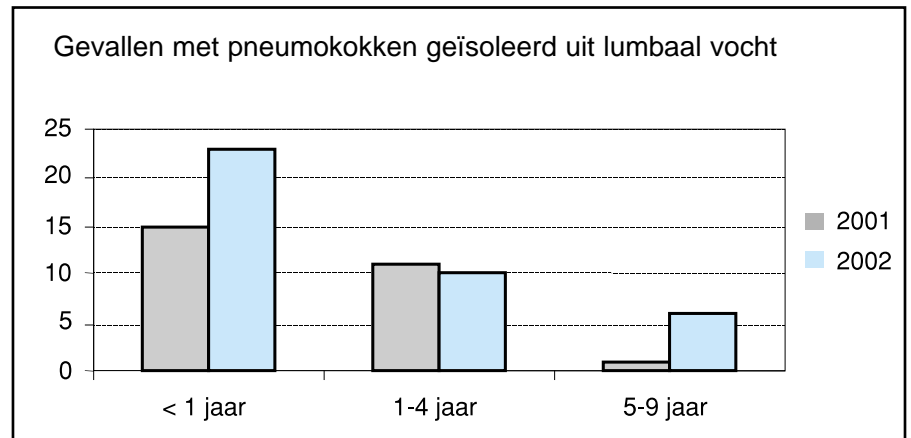
Pneumokokken zijn een belangrijke oorzaak van acute otitis media en worden geïsoleerd in 28 tot 55% van de middenooraspiraten. Op de leeftijd van een jaar heeft 62% van de kinderen minstens één episode van acute otitis media doorgemaakt. Middenoorbesmettingen zijn een van de meest frequente redenen voor een bezoek aan de kinderarts in de Verenigde Staten (jaarlijks meer dan 20 miljoen bezoeken). Mogelijke etterige complicaties van otitis media, veroorzaakt door de pneumokok, zijn mastoïditis en meningitis.

Medicamenteuze behandeling

Penicilline is de voorkeursbehandeling bij een pneumokokkeninfectie. Patiënten die allergisch zijn voor penicilline, kunnen ook behandeld worden met cefalosporines (afhankelijk van de ernst van de penicilline-allergie) of een (neo-)macrolide bij een longontsteking en vancomycine bij meningitis. De wijze van toediening, de dosering en de duur van de therapie hangen af van de ernst van de ziekte. Resistentie tegen penicilline en andere antibiotica neemt toe en de studies tonen aan dat al 5 tot 15% van de pneumokokken resistent zijn aan penicilline (figuur 2). Uit de Belgische "Invasive Pneumococcal Disease" (IPD) studie is echter gebleken dat er geen penicilline-hoogresistente stammen geïsoleerd werden, maar enkel stammen met verlaagde (intermediaire) gevoeligheid (15%). Resistentie tegen macroliden is daarentegen

Figuur 1 Evolutie van het aantal gevallen met pneumokokken, geïsoleerd uit lumbaal vocht volgens de leeftijd van het kind.

(Bron: Referentielaboratorium, Prof. J. Verhaegen.)



onrustwekkend (tot 59% bij kinderen jonger dan twee jaar). Bovendien blijkt de resistentie van de pneumokokken het hoogst te zijn bij minder invasieve infecties zoals de stammen bij acute otitis media. Er zijn geen specifieke aanbevelingen betreffende de isolatie van patiënten met een pneumokokkeninfectie, alhoewel luchtwegsecreties 24 uur lang besmettelijk kunnen zijn vanaf het begin van de effectieve antimicrobiële therapie.

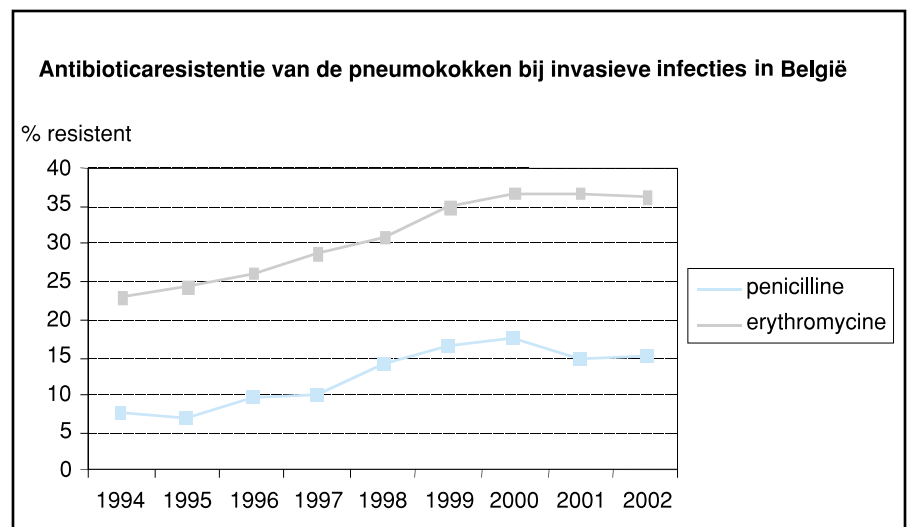
Pathogenese

Pneumokokkeninfecties komen wereldwijd voor. *Streptococcus pneumoniae* is een menselijke pathogeen. Het reservoir voor de pneumokok is vermoedelijk de nasofarynx van niet-symptomatische menselijke dragers. Er zijn geen specifieke vectoren.

Transmissie van *S. pneumoniae* gebeurt door direct persoonlijk contact via druppeltjes en door "auto-inoculatie" bij personen die gekoloniseerd zijn in de hogere luchtwegen. Serotypes die het meest verantwoordelijk zijn voor besmetting worden ook het meest gevonden bij dragers. De verspreiding van het organisme binnen een familie of gezin wordt beïnvloed door factoren zoals overbevolking, het seizoen en de aanwezigheid van bovenste-luchtweginfecties, otitis media of longontsteking veroorzaakt door de pneumokok zelf. De verspreiding van pneumokokkeninfectie is gewoonlijk geassocieerd met een toegenomen prevalentie van dragers. Dragerschap binnen een gezin lijkt geen verhoogd risico van ziekte-transmissie mee te brengen. De periode van besmettelijkheid voor pneumo-

Figuur 2 Evolutie van de antibioticaresistentie van de pneumokokken bij invasieve infecties in België (1994-2002).

(Bron: referentielaboratorium, Prof. J. Verhaegen.)



kokken is onbekend, maar vermoedelijk kan transmissie gebeuren zolang het organisme in de luchtwegsecreties voorkomt.

Pneumokokkeninfecties komen meer voor tijdens de winter en in de vroege lente, wanneer ook meer respiratoire virale infecties voorkomen. Vandaar dat vaccinatie tegen het influenzavirus ook onrechtstreeks pneumokokkeninfecties zal voorkomen.

Epidemiologie

Pneumokokkeninfecties zijn in België niet verplicht om te melden. Toch zijn ramingen van incidentie bij kinderen gebaseerd op een recente nationale prospectieve studie naar invasieve pneumokokkeninfecties (IPD-studie) uitgevoerd door een samenwerking van laboratoria en pediaters in België met steun van de firma Wyeth in 2003 (4). Men neemt aan dat jaarlijks meer dan 365 gevallen van invasieve pneumokokkeninfectie voorkomen in België bij kinderen jonger dan vijf jaar. Daarvan zijn de occulte bacteriëmieën en pneumonieën de belangrijkste.

De algemene incidentie van invasieve pneumokokkenziekte (bacteriëmie, meningitis of andere infecties van een normaal steriele plaats) in de Verenigde Staten wordt geschat op ongeveer 24 gevallen per 100.000 kinderen. De incidentie varieert sterk per leeftijdsgroep. De hoogste incidentie van invasieve pneumokokkeninfectie vindt men bij jonge kinderen, vooral met een leeftijd onder de twee jaar (Figuur 3).

De incidentie in 2003 bij kinderen jonger dan twee jaar werd geschat op 104 gevallen per 100.000 en bij kinderen tussen twee en vijf jaar op 30 gevallen per 100.000. De incidentie is het laagst bij personen tussen vijf en zeventien jaar oud en neemt toe tot 61 per 100.000 bij personen van 65 jaar oud en ouder.

Kinderen met een functionele of anatomische asplenie, in het bijzonder die met sikkelcelanemie en kinderen met HIV-besmetting hebben een zeer hoog risico op invasieve pneumokokkeninfectie. In sommige studies heeft men een risico genoteerd dat vijftig maal hoger was dan dat van normale leeftijdsgenoten (incidentie

van 5000 tot 9000 per 100.000 kinderen). Kinderen van bepaalde etnische groepen hebben een hogere incidentie, in het bijzonder kinderen van inwoners uit Alaska, van bepaalde inheemse Amerikaanse groepen en van Afro-Amerikaanse oorsprong. De reden voor dit verhoogde risico bij deze groepen is niet met zekerheid gekend, maar werd ook vastgesteld voor invasieve *Haemophilus influenzae* infecties (ook een ingekapselde bacterie). Kinderen die verblijven in een kinderdagverblijf hebben een verhoogde kans op invasieve pneumokokkeninfectie en acute otitis media (twee tot drie keer hoger bij kinderen jonger dan 59 maand).

Secundaire pneumonie is de meest voorkomende bacteriële complicatie van zowel griep als mazelen. Toch zijn epidemieën van pneumokokkenpneumonieën ongewoon. Als epidemieën zich voordoen, is dit gewoonlijk in overvolle milieus zoals gevangenissen en verpleegtehuizen. Tijdens dergelijke outbreaks hebben personen met invasieve ziekte vaak een onderliggende aandoening wat kan leiden tot een fataal verloop.

Letaliteit

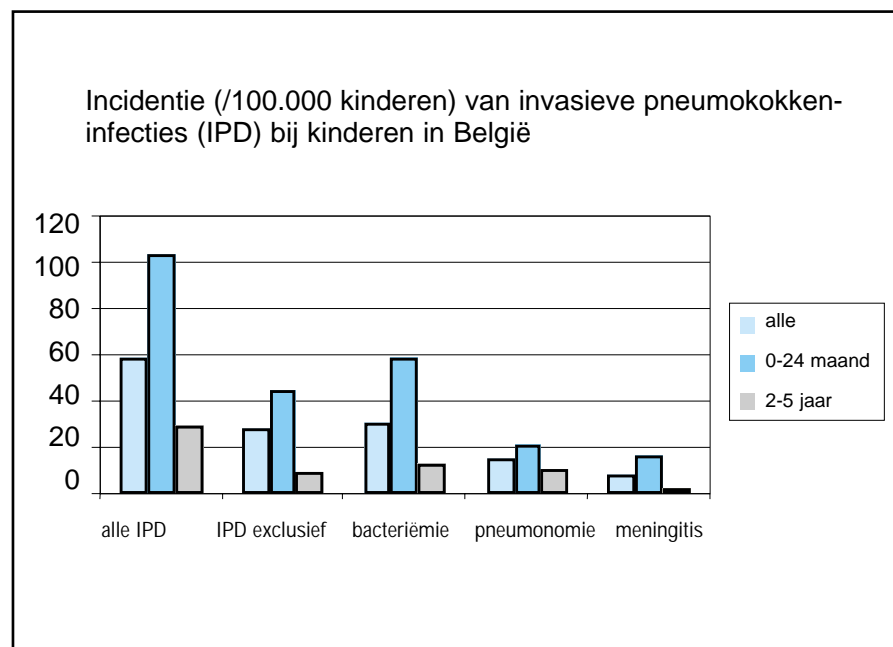
De letaliteit van pneumokokkeninfectie is het hoogst bij patiënten met bacteriëmie of meningitis, bij patiënten met een onderliggende ziekte, bij zeer jonge en bij oudere personen. Bij sommige hoogrisicopatiënten ligt de letaliteit van een pneumokokkenbacteriëmie rond de 40%. De sterftecijfers van bacteriëmie blijven hoog ondanks antibioticatherapie. De mortaliteit is verhoogd naar 30 tot 40% bij personen van 50 tot 69 jaar en naar 55 tot 60% bij personen van 70 jaar of ouder.

Conclusie

Pneumokokkeninfecties blijven belangrijk, niet alleen door de hoge incidentie bij kinderen en volwassenen, maar ook door de hoge morbiditeit (meningitis, pneumonie, sepsis). De letaliteit is hoog, vooral bij bepaalde risicogroepen. Bovendien neemt de resistentie van de bacterie voor penicillines en vooral voor macroliden onrustwekkend toe zodat preventie van deze infecties door middel van vaccinatie meer dan ooit de aandacht verdient.

Figuur 3 Incidentie (/100.000 kinderen) van invasieve pneumokokkeninfecties (IPD) bij kinderen in België

(Bron: IPD studie 2002-2003).



Summary

Invasive pneumococcal diseases are responsible for considerable morbidity and mortality. Pneumonia, bacteraemia and meningitis are well known diseases caused by pneumococci. Treatment is becoming more difficult due to an increasing antimicrobial resistance. This article summarizes the clinical pictures, the epidemiology and antimicrobial resistance in Belgium.

1. Peter G, ed Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 1997. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997.
2. Evans AS and Brachman PS, eds. Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control. 4th edition. New York, NY: Plenum Medical Book Company, 1997.
3. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. J Infect Dis 1996; 174: 752-9.
4. A. Vergison, D. Tuerlinckx, S. Leyman, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Belgian children: A national pre-conjugate vaccine overview. Abstract. ESPID congress. Mei 2004, Tampere, Finland.